

## Спорадический медуллярный рак щитовидной железы. Клинический случай

Л.А. Иванова, А.Н. Пахомова, Ю.М. Гаврилова, А.С. Климова, О.Н. Ростовцева

Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

Контакты: Людмила Александровна Иванова [endocrinkgmu@mail.ru](mailto:endocrinkgmu@mail.ru)

*Гистологическая картина медуллярного рака может походить на папиллярно-фолликулярный рак, что уводит врачей в сторону неправильной постановки диагноза, поэтому необходимо исследовать кальцитонин при наличии узла в щитовидной железе. Исследование на наличие мутации RET-протоонкогена является обязательным для исключения наследственных форм медуллярного рака. Исследование времени удвоения кальцитонина в послеоперационном периоде позволяет прогнозировать выживаемость больных. Бисфосфонаты препятствуют прогрессированию метастатического процесса при медуллярном раке щитовидной железы.*

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, кальцитонин, RET-протоонкоген, бисфосфонаты

### Sporadic medullary thyroid cancer. Case report

L.A. Ivanova, A.N. Pakhomova, Yu.M. Gavrilova, A.S. Klimova, O.N. Rostovtseva

Department of Endocrinology, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists,  
Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

*The histologic picture of the medullary cancer can resemble a papillary and follicular cancer that takes away doctors towards the wrong statement of the diagnosis. Therefore it is necessary to investigate calcitonin in the presence of knot in a thyroid gland. Research on existence of mutation RET-prototoonkogen is obligatory for an exception of hereditary forms of the medullary cancer. Research of time of doubling of calcitonin in the postoperative period allows to predict survival of patients. Bisfosfonates interfere with progressing of metastatic process at the medullary cancer of the thyroid gland.*

**Key words:** medullary carcinoma, calcitonin, RET-prototoonkogen, bisphosphonates

### Введение

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) происходит из кальцитонин-секретирующих парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы (ЩЖ). Данный вид опухоли составляет 4–10 % всех случаев рака ЩЖ [1, 2] и 13,4 % всех причин смерти от рака ЩЖ [3, 4]. В 75 % МРЩЖ представлен спорадическими случаями заболевания, имеющими наиболее благоприятное течение. Наследственные формы встречаются в 25 % случаев при МРЩЖ, передаются по аутосомно-доминантному типу и детерминируются активирующей точечной миссенс-мутацией в протоонкогене *RET*, имеющей 100 % пенетрантность. Они характеризуются быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом.

К основным клиническим типам МРЩЖ относят:

- I. Спорадический МРЩЖ (70–80 %).
- II. Наследственный МРЩЖ (20–30 %):
  1. Синдром МЭН 2А (Сиппла) – 20–25 %.
  2. Синдром МЭН 2В (Горлина) – 2–5 %.
  3. Семейная (изолированная) форма МРЩЖ – 70–80 %.

Наследственный МРЩЖ необходимо подтверждать молекулярно-биологическим анализом крови (наличие онкомутации в гене *RET*).

### Случай из практики

**Пациентка М.**, 68 лет, обратилась на кафедру эндокринологии в июне 2013 г. с жалобами на общую слабость, боли в поясничном отделе позвоночника, иррадирующие в нижние конечности, судороги в икроножных мышцах.

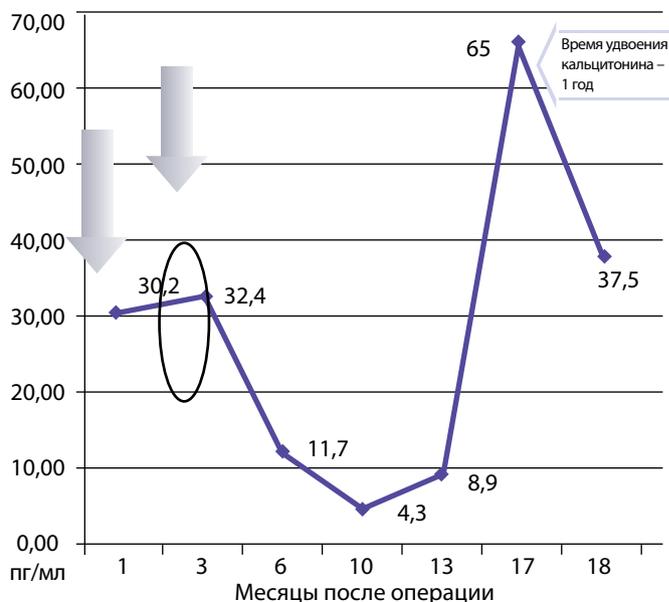
**Anamnesis morbi:** В 2005 г. в Краевом онкологическом диспансере г. Краснодара пациентке была проведена левосторонняя экстрафасциальная гемитиреоидэктомия. Результат патогистологического исследования (ПГИ) от 24.03.2005: «Микроочаги мультицентрического роста фолликулярного рака на фоне узлового коллоидного зоба». Возникновение данных жалоб пациентка начала отмечать спустя 6 мес от начала супрессивной терапии левотироксином натрия.

С 2005 г. в правой доле ЩЖ визуализировались 2 гипозоногенных образования с четкими контурами размерами 8 × 8 × 7 мм и 5 × 5 × 4 мм и множество мелких коллоидных кист до 5–6 мм. Слева в задней югулярной группе визуализировались лимфатические узлы с сохраненной диф-

ференцировкой на слои размером  $8 \times 5 \times 9$  мм. С 2006 г. по данным ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ шейная лимфаденопатия прогрессирует: в яремной группе лимфатических узлов слева обнаруживается единичный лимфатический узел размером до  $9 \times 6 \times 5$  мм с сохраненной дифференцировкой на слои. В 2011 г. произошло увеличение одного лимфатического узла слева до  $12 \times 7 \times 11$  мм, появилась его неоднородность (кистозные и солидные включения); в другом появляется нечеткость, деформация контура и единичные гипэхогенные включения размерами до 3 мм. Обнаружены увеличенные до 5 мм образования в задней яремной группе неоднородной эхоструктуры. Проведена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия образований шеи и получена цитограмма метастазировавшего медуллярного рака.

В марте 2011 г. был исследован кальцитонин, его уровень составил 208,8 пг/мл, и в Краевом онкологическом диспансере проведена тиреоидэктомия с футлярно-фасциальной лимфодиссекцией (ФФЛД). ПГИ правой доли ЩЖ: «Фолликулярная аденома на фоне коллоидного зоба». ПГИ клетчатки шеи слева: «Метастазы фолликулярного рака в лимфатические узлы». Иммуногистохимический анализ диагностировал метастазы МРЩЖ в лимфатические узлы. С 17.05.2011 по 15.06.2011 пациентке была проведена лучевая гамма-терапия на шейно-ключичную область с блоком на гортань на аппарате «Тератрон» статическим методом в режиме классического фракционирования дозы с ритмом облучения 5 раз в неделю с одного поля. Экспозиционная доза составила 45,15 Гр. Общее состояние на протяжении всего курса оставалось стабильным, гемодинамика не страдала. Через 3 мес после лучевой терапии уровень базального кальцитонина уменьшился до 11,7 пг/мл, а через 6 мес до 4,3 пг/мл. В последующем время удвоения уровня базального кальцитонина составило 8 мес (см. рисунок). Показатель времени удвоения кальцитонина – самый надежный предиктор выживания (J. Varbet et al., 2005). Если происходит удвоение этого параметра менее чем через 6 мес, то прогноз неблагоприятный.

В последующие годы больная находилась под наблюдением эндокринолога и онколога по месту жительства с диагнозом: «Злокачественное новообразование ЩЖ, Т1N1Mx»; гемитиреоидэктомия в 2005 г., тиреоидэктомия с ФФЛД в 2011 г., послеоперационный гипопаратиреоз. Больная получала заместительную терапию L-тироксином, препараты кальция и витамина D. Базальный уровень кальцитонина был исследован через 3 мес после повторной операции и составил 32,4 пг/мл, что приблизительно соответствовало присутствию отдельных локальных метастазов. (У пациентов, достигших полной ремиссии, уровень базального кальцитонина должен быть < 10 пг/мл, а после стимуляции глюконатом кальция или пентагастрином может повышаться менее чем в 2 раза от исходного). Следует отметить, что пациентке стимуляционный тест не проводился.



Время удвоения кальцитонина у пациентки М.

**Anamnesis vitae:** Родилась в срок, с нормальным весом. Росла и развивалась соответственно возрасту. В детском возрасте перенесла коревую краснуху, скарлатину, коклюш, корь, ветряную оспу. С 10 лет наблюдалась у эндокринолога по поводу эндемического зоба, периодически получала препараты йода. В 2000 г. обнаружены узловые образования в ЩЖ, получала лечение L-тироксином 75 мкг/сут в течение 3 лет. Менархе в 13 лет. Имела 2 беременности, которые закончились срочными родами. Менопауза с 53 лет. Страдает гипертонической болезнью с возраста 45 лет, перенесла острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 1998, 2000 гг. Имеет хронические заболевания: гастрит, панкреатит, калькулезный холецистит, пиелонефрит. Заболевания ЩЖ, сахарный диабет и онкологическую патологию у родственников отрицает.

**Данные лабораторных и дополнительных исследований:** с 2002 по 2010 г. тиреотропный гормон (ТТГ) в диапазоне 1,21 мМЕ/л на дозе L-тироксина 62,5–150 мкг. В феврале 2013 г. по данным биохимического анализа крови было выявлено повышение фосфора до 1,58 ммоль/л (норма 0,87–1,45 ммоль/л) и низконормальное содержание общего кальция 2,11 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л).

Сцинтиграфия скелета с Tc-99m-технофором не выявила очагов патологического накопления препарата. Однако имелась неравномерность распределения контраста в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с зоной преимущественной фиксации в проекции L5 – S1 и в правом коленном суставе, вероятно, дегенеративного характера.

Консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 11.06.2013. Данные осмотра на момент обращения: рост 165 см, вес 98 кг, индекс массы тела (ИМТ) 36 кг/м<sup>2</sup>. Выражена деформация позвоночника в виде грудного кифоза и поясничного лордоза. Имеется выраженная болезненность при пальпации и перкуссии пояс-

ничного отдела позвоночника. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. На шее имеется послеоперационный рубец. ЩЖ не пальпируется. В левой подключичной области пальпируется плотный на ощупь, спаянный с окружающими тканями лимфатический узел размером около 1 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление — 136/85 мм рт. ст., пульс — 104 уд/мин. Со стороны других систем и органов без патологии.

На основании объективных и лабораторных данных был поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия с ФФЛД и послеоперационной гамма-терапией на шее по поводу МРЩЖ, метастазы медулярного рака в подключичные лимфатические узлы шеи слева). Ожирение II степени. Послеоперационный гипопаратиреоз. Остеопоромалация.

Рекомендовано: 1) L-тироксин по 150 мкг утром за 30 мин до завтрака. 2) Исследовать 25 (ОН) D3, HbA1C, Mg, альбумин в г/л. 3) Денситометрия.

Повторный осмотр после дообследования 19.06.2013: уровень HbA1C составил 6 % (норма 4–6 %), что не исключает нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Было выявлено снижение 25 (ОН) D3 до 15,6 нг/мл (норма 30–100). Также обнаружили снижение общего кальция до 1,97 ммоль/л (норма 2,10–2,55 ммоль/л). Уровень кальцитонина составил 130,8 пг/мл (норма менее 13 пг/мл).

Денситометрия (июнь 2013 г.) в прямой проекции поясничного отдела позвоночника: минеральная плотность кости (МПК) в пределах нормы ( $T = -0,6$ ;  $T L3 = -1,1$ ), в боковой проекции МПК снижена до уровня остеопении по общему показателю  $T = -1,2$ ; остеопороза в L3  $T = -3,1$ . В проксимальном отделе бедра МПК снижена до уровня остеопении в области шейки ( $Neck = -1,3$ ;  $Wards = -2,0$ ).

Заключение: данных за гипопаратиреоз нет (уровень паратгормона 2,85 пмоль/л при норме 1,6–6,9 пмоль/л). Имеется дефицит витамина D (15,6 нг/мл) и гипокальциемия (общий кальций снижен — 1,97 ммоль/л), кальцитонин повышен (130,8 пг/мл). Остеопоромалация.

Рекомендовано: 1) Снизить дозу L-тироксина до 125 мкг, так как супрессивная терапия при МРЩЖ не показана (приводит к остеопорозу), только заместительная. Через 3 мес повторить ТТГ и решить вопрос о дальнейшей дозе. 2) Тевабон по схеме — 3 мес. Затем повторить витамин D, кальций и решить вопрос о длительном лечении совместно с онкологом, так как бисфосфонаты способны уменьшать боль при наличии метастазов в кости. 3) Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы для исключения или подтверждения НТГ. 4) Исследовать метанефрины крови или мочи. 5) Кровь на RET-протоонкоген. 6) АЛТ, АСТ, билирубин, гамма-глутамил трансфераза, холестерин. 7) Контроль кальцитонина 1 раз в год при хорошем самочувствии. 8) Компьютерная томография (КТ) надпочечников (обратить внимание на L3). 9) Кальцецин аванс по 1 таблетке перед сном.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 30.10.2013.

Из лабораторно-инструментальных данных: отмечалось повышение общего холестерина до 7,4 ммоль/л (норма 3,6–6,2 ммоль/л).

При ПГТТ с 75 г глюкозы были получены следующие результаты: глюкоза плазмы натощак — 6,2 ммоль/л, через 1 ч — 11,8 ммоль/л, через 2 ч — 8,5 ммоль/л. Заключение: нарушенная регуляция глюкозы — комбинация нарушения гликемии натощак и НТГ.

УЗИ почек и надпочечников от 20.06.2013: в чашечно-лоханочной системе обеих почек обнаружены единичные микролиты размером 1–3 мм. Надпочечники не увеличены, не изменены.

КТ органов брюшной полости без контрастирования (июнь 2013 г.) выявила жировой гепатоз, конкременты желчного пузыря.

Спиральное компьютерное сканирование легких без контрастирования в июле 2013 г. (шаг исследования 5 мм) признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявило.

Спиральное компьютерное сканирование надпочечников без контрастирования (август 2013 г.) показало, что надпочечники без КТ-признаков объемного процесса.

Исследование крови на RET-протоонкогены (июнь 2013 г.): в образце ДНК методом автоматического секвенирования исследованы 5 участков гена RET (экзоны 10, 11, 13, 14, 15), в которых находят более 90 % всех мутаций, отвечающих за развитие МРЩЖ. Мутации, приводящие к наследственной форме данного заболевания, не выявлены. Возникновение МРЩЖ возможно также при образовании так называемой соматической мутации в гене RET непосредственно в клетках самой опухоли. Таким образом, у данной пациентки носительство мутации именно наследственной формы рака ЩЖ не выявлено и, соответственно, развитие аналогичного заболевания у ее потомков маловероятно, поэтому родственники первой степени родства не нуждались в дообследовании.

Уровень метанефринов мочи составил 71 мкг/сут (норма 74–297), а норметанефринов 229 мкг/сут (норма 105–354), что позволило исключить наличие у больной феохромоцитомы. Следует отметить, что на фоне приема Тевабона (алендроната) произошло снижение кальцитонина крови до 78,4 пг/мл. Снизился общий холестерин до 5,83 ммоль/л. Поднялся уровень 25 (ОН) D3 до 21,63 нг/мл. Уровень скорректированного кальция остался низким — 1,99 ммоль/л.

По данным УЗИ ЩЖ за октябрь 2013 г.: ЩЖ не лоцируется (удалена). В мягких тканях шеи патологических образований не выявлено. Лимфатические узлы шеи слева: краниальнее рубца — неизменные, размерами 3,2 и 2,3 мм. В надключичной области латеральнее левой внутренней яремной вены нечетко лоцируется лимфатический узел без четкой дифференциации на зоны, 6 × 5 × 7 мм, без видимого кровотока, спаянный с окружающими тканями (возможно, фиброзирующийся).

Диагноз: послеоперационный гипотиреоз (тиреоидэктомия с ФФЛД и послеоперационной гамма-терапией на шее по поводу МРЩЖ, метастазы в подключичные лимфатические узлы слева). Состояние нарушенной гликемии натощак и НТГ. Ожирение II степени (ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup>). Послеоперационный гипопаратиреоз, компенсированный. Относительная недостаточность витамина D. Остеопоромалиция. Гипертоническая болезнь II степени (ОНМК, 1998, 2000 гг.), риск 4. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, II функциональный класс (ФК). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Хронический калькулезный холецистит, вне обострения. Неалкогольный стеатогепатоз.

Рекомендовано: 1) Консультация онколога для решения вопроса об иссечении шейной клетчатки и метастазов в лимфатический узел надключичной области слева. 2) Продолжить прием Тевабона до 1 года, Эссенциале форте 3 капсулы в день до 12 мес. 3) Беталок ЗОК 100 мг в день. 4) Экватор 1 таблетка в вечернее время. 5) Кардиомагнил 75 мг вечером. 6) L-тироксин 100 мкг за 30 мин до завтрака. 7) Тиоктацид БВ 1 таблетка за 1 ч до завтрака. 8) Кальций Сандоз форте 500 мг на ночь. 9) Высокобелковая диета с исключением легкоусвояемых углеводов (варенье, мед, сахарный песок), 3-разовое питание. 10) Компливит 1 таблетка в сутки во время обеда. 11) Через 3 мес исследовать кальцитонин, паратгормон, ТТГ, кальций, альбумин в г/л, 25 (ОН) D3, общий холестерин, липопротеины низкой плотности.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 27.01.2014.

На УЗИ ЩЖ с учетом всех прошлых заключений УЗИ лимфатических узлов на шее не обнаружено. Уровень корректированного кальция несколько увеличился до 2,175 ммоль/л, но 25 (ОН) D3 снизился до 15,3 нг/мл. На УЗИ лимфатических узлов шеи от 20.01.2014 лимфатические узлы не обнаружены. Кальцитонин несколько поднялся (107,8 нг/мл), ТТГ поднялся (12,34 мМЕ/л).

Рекомендовано: 1) Высокобелковая диета с обязательным приемом молочной каши 1 р/сут, 5 г сливочного масла, 50 г хлеба, мясо 2 р/нед, рыба 3 р/нед, 1 яйцо 2 р/нед. 2) Тиоктацид БВ 1 таблетка за 30 мин до завтрака. 3) L-тироксин 125 мкг в сутки за 1 ч до завтрака после пробы на велоэргометре/тредмил-теста и консультации кардиолога. 4) Беталок ЗОК 100 мг после завтрака. 5) Элевит 1 таблетка в день, чередуя с дуовитом каждые 3 мес. 6) Экватор, 5/10—1 таблетка в 22:00. 7) Кардиомагнил 75 мг в 22:00. 8) В обед Кальцецин адванс, 2 таблетки во время еды. 9) Аквадетрим по 10 капель во время обеда. 10) Через 3 мес исследовать 25 (ОН) D3 и кальцитонин, кальций общий, альбумин в г/л и оттитровать дозу витамина D и кальция. 11) Теванат 1 р/нед натощак 1 таблетку в постоянном режиме.

Поскольку произошло снижение витамина 25 (ОН) D3 на фоне приема Тевабона (алендроната натрия моногидрат и альфакальцидол), который содержит актив-

ную форму витамина D3, а больная нуждалась в холекальцифероле, который нельзя принимать одновременно с альфакальцидолом, был отменен Тевабон и назначен Теванат (алендроната натрия моногидрат) и Аквадетрим (холекальциферол).

На сцинтиграмме костной системы с технецием по сравнению с данными от февраля 2013 г. изменений нет.

Уровень кальцитонина в феврале 2014 г. несколько увеличился до 118,9 нг/мл по сравнению с 78,4 нг/мл от октября 2013 г.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 05.03.2014. Диагноз прежний.

Рекомендовано: 1) Консультация онколога для назначения препаратов золедроновой кислоты в постоянном режиме (с учетом того, что на Тевабоне и Теванате исчезли лимфатические узлы на шее и снизился уровень кальцитонина). 2) В апреле исследовать 25 (ОН) D3, Са, Mg, альбумин в г/л, ПТГ, УЗИ ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи. 3) В мае исследовать кальцитонин и повторить осмотр. 4) Осенью повторить КТ легких.

Повторная консультация на кафедре эндокринологии ФПК и ППС 20.05.2014.

Лабораторные данные за апрель 2014 г.: кальцитонин снизился и составил 90,2 нг/мл, витамин D3 поднялся и составил 32,44 нг/мл на 10 каплях Аквадетрима (но 2 нед не принимает последний, что могло обуславливать слабость в ногах), Са снизился до 2,09 ммоль/л, уровень расчетного Са составил 2,032 ммоль/л, Mg на нижней границе нормы 0,77 ммоль/л. ТТГ в пределах нормы — 3,37 мМЕ/л, ПТГ также находится в пределах референтных значений 3,51 пмоль/л.

При УЗИ ложа ЩЖ и лимфатических узлов шеи на аппарате экспертного класса метастазов не было обнаружено.

Рекомендовано: 1) Повторить денситометрию в конце июня 2014 г. для оценки эффективности лечения остеопороза Теванатом. 2) Продолжить прием Аквадетрима по 12 капель в обед. 3) Магне В<sub>6</sub> по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 мес. 4) Исследовать 25 (ОН) D3 через 3 мес. 5) Исследовать кальцитонин и раково-эмбриональный антиген (РЭА) через 6 мес. 6) УЗИ лимфатических узлов шеи через 6 мес. 7) В сентябре повторить магнитно-резонансную томографию легких и сцинтиграфию позвоночника. 8) Продолжить прием L-тироксина в дозе 125 мкг за 1 ч до завтрака.

Окончательный диагноз: МРЩЖ, спорадическая форма, рецидив после комбинированного лечения (тиреоидэктомия с экстрафасциальной лимфодиссекцией от 25.03.2011, послеоперационная гамма-терапия в 2011 г.), время удвоения кальцитонина 8 мес (по данным J. Barbet 5-летняя выживаемость при времени удвоения кальцитонина от 6 до 24 мес составляет 92 %, а 10-летняя — 37 %, а в случае времени удвоения кальцитонина менее 6 мес — 25 % и 8 % соответственно). T1N1Mx (метастазы в по-

звоночник L5 (?). Микрометастазы (?) в лимфатические узлы шеи IV уровня. Послеоперационный гипотиреоз, компенсированный на 125 мкг левотироксина натрия. Послеоперационный гипопаратиреоз, компенсированный. Постменопаузальный остеопороз L3, остеопения в поясничной области и шейке бедра. Относительная недостаточность витамина D3. Остеопоромалиция. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III степени (ОНМК 1998, 2000 гг.), риск 4, ХСН I стадия, II ФК. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит вне обострения. Неалкогольный стеатогепатоз.

### Обсуждение

На сегодняшний день остаются актуальными вопросы ранней диагностики заболевания на догоспитальном этапе, проведение семейного генетического скрининга наследственных форм медуллярных карцином с внедрением профилактической тиреоидэктомии, разработка новых методов радионуклидной диагностики и лечения. Очень важно оценивать темпы прироста, а не абсолютное значение кальцитонина, поскольку данный показатель является наиболее важным признаком прогрессирования опухоли. Уровни кальцитонина и РЭА необходимо оценивать каждые 6 мес; при их росте — каждые  $1/4$  периода удвоения концентрации. При сохранении уровня кальцитонина  $> 150$  нг/мл следует повторить поиск отдаленных метастазов с надеждой на возможное их иссечение. При медленном росте уровня кальцитонина (время удвоения концентрации  $> 2$  лет) прогноз оценивается как хороший, системная химиотерапия не требуется. При сокращении времени удвоения кальцитонина до 6 мес необходимо обсудить возможность альтернативных методов лечения (стандартная или нацеленная химиотерапия, иммунорadiотерапия, новые препараты в рамках клинических исследований).

Опыта применения более новых противоопухолевых препаратов, таких как таксаны, гемцитабин, иринотекан, при МРЩЖ в мире накоплено недостаточно.

Одним из многообещающих направлений лечения является иммунотерапия дендритными клетками [5, 6]. В неоперабельных случаях при значительном распространении заболевания, а также при доказанном по критерию RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) прогрессировании МРЩЖ, методом выбора в настоящее время является системная терапия мультикиназными ингибиторами. В настоящее время в большинстве стран одобрены к применению 2 препарата данной группы: вандетаниб (Капрелса) и кабозантиниб (Кометрик). В России одобрено применение вандетаниба (ингибитор протеинкиназ генов *RET*, *MET*, *VEGFR2*). В ходе исследований данный препарат показал частичный ответ у 45 % пациентов; безрецидивный период составил 19,5 мес в группе плацебо и 30,5 мес в группе пациентов, получавших вандетаниб [7–10]. Оценка эффективности лечения должна проводиться строго по критерию RECIST, так как препараты данной группы обладают свойством снижать синтез кальцитонина и РЭА, что далеко не всегда связано с уменьшением объема опухоли.

Учитывая массу побочных эффектов на фоне лечения вандетанибом, последний рекомендован к применению только при метастазах в позвоночник, сопровождающихся выраженным болевым синдромом. Бисфосфонаты успешно применяются при лечении метастазов в кости рака простаты, рака молочной железы. У нашей пациентки выявлено положительное влияние Тевабона и Теваната на уровень кальцитонина и лимфатические узлы шеи. Через полгода от начала лечения бисфосфонатами на УЗИ шеи перестали визуализироваться лимфатические узлы, диагностированные ранее, а уровень кальцитонина за год снизился со 130,8 до 90,2 пг/мл. Поэтому мы можем рекомендовать у пациентов с метастатическим раком ЩЖ лечение алендронатом, который может снизить уровень кальцитонина, устранить некоторые метастазы в лимфатические узлы и препятствовать прогрессированию метастатического процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

- Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. Эндокринная хирургия 2013;3:4–21.
- Абдулхабирова Ф.М., Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э. и др. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы (Проект национальных клинических рекомендаций). Эндокринная хирургия 2012;1:5–17.
- Lam E.T., Ringel M.D., Kloos R.T. Anti-tumor activity of Sorafenib in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. Proceedings of the American Association for Cancer Research 2009. Abstract 4513.
- Papewalis C., Wuttke M., Seissler J. et al. Dendritic cell vaccination with xenogenic polypeptide hormone induces tumor rejection in neuroendocrine cancer. Clin Cancer Res 2008;14(13):4298–305.
- Robinson B.G., Paz-Ares L., Krebs A. et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010;95(6):2664–71.
- Salgia R., Sherman S., Hong D.S. et al. A phase I study of XL184, a RET, VEGFR2, and MET kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced malignancies, including pts with medullary thyroid cancer (MTC). J Clin Oncol 2008;26: Abstract 3522.
- Wells S.A. Jr, Gosnell J.E., Gagel R.F. et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: follow-up results of an open-label phase II trial. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25:6016.

8. Wells S.A. Jr, Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134–41.

9. Wells S., Gosnell J., Gagel R. et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767–72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6604.

10. Xu L., Wang W.B., Zhao Y.P. et al. Medullary thyroid carcinoma with nodular goiter carries an excellent prognosis. *J Surg Oncol* 2012;106(2):169–73.